F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1954 T H E S E N° 539.

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

BATTINO Jean Maurice, né le 8 Juin 1927
à Constantine.

Présentée et soutenue publiquement le

VALEUR DU TEMPS DE HOWELL POUR LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT PAR LES COUMARINES.

Président MONSIEUR BARIETY, Professeur.

1954

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1954 T H E S E N°

- - - - - - -

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme dEtat)

par

BATTINO Jean Maurice, néle 8 Juin 1927 à Constantine .

Présentée et soutenue publiquement le

VALEUR DU TEMPS DE HOWELL POUR LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT PAR LES COUMARINES.

Président MONSIEUR BARIETY , Professeur.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES:

MM. Baudouin, Brindeau, Cadenat, Carnot, Chabrol, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gougerot (H.), Guillain, Harvier, Laubry, Lemaître, Lemierre, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Olivier (E.), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR..... Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS		MM.
Anatomie		CORDIER. (G.)
Anatomie Pathologique		DELARUE. (A.)
Bactériologie		GASTINEL. (P.)
Biologie Appliquée à L'Education physique et aux sports		CHAILLEY-BERT. (P.)
Biologie médicale		VERNE. (J.)
Cancérologie médicale et sociale		HUGUENIN. (R.)
Carcinologie		OBERLING. (C.)
Chimie médicale		POLONOVSKI. (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	BROCQ. (P.)
	Broussais	DE GAUDART-D'ALLAINES
	Salpêtrière	MONDOR. (H.)
	Cochin	QUENU. (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique		MERLE D'AUBIGNE. (R.)
Clinique de cardiologie		DONZELOT. (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie		FEVRE. (M.)

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		MONOD. (R.)
Clinique de la tuberculose		BERNARD. (E.)
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT-DUTAILLIS. (D.)
Clinique de puériculture		LELONG. (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		DEGOS. (R.)
Clinique des maladies du sang		CHEVALLIER. (P.)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE. (T.)
Clinique des maladies des enfants		DEBRE. (R.)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET. (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		DELAY. (J.)
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition		BOULIN. (R.)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques médicales	Hotel-Dieu	BENARD. (H.)
	Bichat	LAROCHE. (G.)
	Cochin	MOREAU. (R.)
	Broussais	DE GENNES. (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologique thérapeutique		JUSTIN-BESANCON. (L.)
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALERIE-RADOT.
Cliniques obstétricales	Tarnier	LANTUEJOUL. (P.)
	Baudelocque	LEVY-SOLAL. (E.)
	Port-Royal	LACOMME. (M.)
Clinique ophtalmologique		VELTER. (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN. (A.)

	MM.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	RICHET. (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER. (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE.(F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME.(M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.(J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE.(A.)
Clinique urologique	FEY. (B.)
Embryologie	GIROUD.(A.)
Génétique	LAMY.(M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN.(M.)
Histologie	CHAMPY.(C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA. (J.)
Hygiène et medecine preventive	JOANNON.(C.)
Médecine du travail	DESOILLE.(H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE.(R.)
Parasitologie et histoire naturelle medicale	GALLIARD.(H.)
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie exotique	LAVIER.(G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE.(J.)
Pathologie médicale	LARIEMY.(M.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie et matières médicales	HAZARD.(R.)
Physico-chimie medicale	DOGNON.(A.)
Physiologie	BINET.(L.)
Physique médicale	STROHL.(A.)
Radiologie médicale	DELOREZ.(H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET.(P.)
Thérapeutique	TURPIN.(R.)

III.- PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. Brindeau (A.)(Obstétrique), Gatellier(J.)(Clinique Ch.)
Le Lorier (V.)(Obstétrique), Vaudescal(R.)(Obstétrique)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
linique chirurg.	AMELINE MENEGAUX PATEL SICARD	Chirurgie medicale	HAGUENAU MARCHAL OULIE
		Clinique obstetric.	DIGONNET ECALLE
linique medicale	BROUET CACHERA GARCIN	Clinique ophtalmo.	RENARD
		clinique urologique	COUVELAIRE

	MM.
ecretaire Général de la Faculté	MOREL
ecrétaire	Melle CHAINEREUIL

onservateur, chargé de la direction : Docteur HAHN
onservateur — Melle GOICHON
ibliothécaires — Melles DUMAITRE, LE NOIR, METIN, QUIEVREUX.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend aucune approbation ni improbation.

A mes parents

A ma femme

A ma fille.

A Monsieur le Professeur BARIETY

qui me fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A mon Maître

Monsieur le Docteur J. FACQUET

Médecin des Hopitaux de Paris .

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse

qu'il veuille accepter mes plus vifs remerciements

pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée ici comme

ailleurs et pour l'incomparable enseignement dont

il m'a fait bénéficier.

A mes Maîtres dans les Hopitaux

Externat

M. le Professaur P. BROCQ

M. le Professeur Agrégé F. POILLEUX

M. le Docteur LEREBOULLET

M. le Professeur Agrégé M. DEPARIS

M. le Docteur J.A. LIEVRE

M. le Docteur R.EVEN

M. le Docteur J. CAROLI

M. le Docteur L. ROUQUES

M. le Docteur J. FACQUET.

A tous les miens

A tous mes Amis

A mon Ami Paul Maiden

La pratique des tests de coagulation chez les malades traités
r le dicoumarol et ses dérivés, a montré qu'il existait en général
e corrélation entre le temps de Howell, c'est à dire du temps de
agulation d'un plasma oxalaté récalcifié, et les résultats du test
tolérance à l'héparine in vitro, tel que l'ont proposé J.P. Soulier,
A.G. Le Bellech.

Il nous a donc paru intéressant de vérifier la fréquence réelle de
tte constatation, donc sa valeur.

Pour ce faire, nous avons repris un certain nombre d'examens de
coagulation, faits suivant des techniques identiques.

La plupart proviennent du Laboratoire des Docteurs Lavergne et
avergne Poindersault qui ont bien voulu nous communiquer leurs
sultats, échelonnés entre Avril 1953 et Février 1954.

Quelques uns ont été pris chez des malades traités et suivis dans
service de l'Hôpital Tenon, de notre Maître, le Docteur J. Frouet.

Sans idée préconçue, nous avons donc entrepris l'étude de 256 cas
i montraient tous une hypocoagulabilité, soit par le temps de Howell
t par le test de tolérance à l'héparine, soit par les deux.

On considère aussi l'activité prothrombinique du plasma de ces
lades.

On néglige délibérément leur histoire clinique.

En tout cas, tous sont soumis à un traitement anticoagulant par
dicoumarol ou ses dérivés.

L'intérêt de cette confrontation vient de ce que les examens ont
traités suivant la même technique, par les mêmes personnes.

TECHNIQUE UTILISEE

Le sang est prélevé par ponction veineuse franche, avec une aiguille de grosse section, sur oxalate sec.

Le flacon est retourné plusieurs fois, mais non agité violemment afin d'éviter la libération de thromboplastine plaquettaire.

Puis il est centrifugé cinq minutes à 2.600 tours minute.

Le plasma ainsi obtenu est versé dans 4 tubes à hémolyse parfaitement propre, à raison d'I cm3 par tube.

Dans le Ier tube on n'ajoute rien: il servira pour le temps de Howell.

Dans les 3 autres on verse 3 concentrations d'héparine, telles que 0,I cm3 égale respectivement 0,3 - 0,7 et I unité d'héparine.

Tous les tubes sont mis dans un bain-marie à 37°.

Le début du test est marqué par l'addition de Calcium.

On comparera toujours les résultats avec ceux obtenus chez un témoin normal.

On considère que la coagulation est obtenue lorsque le plasma est pris en masse. On verifie toutes les I5".

Un certain nombre de précautions sont indispensables:

- les conditions dans lesquelles s'effectue la coagulation doivent être rigoureusement contantes d'un examen à l'autre et au cours du même examen. En particulier la température devra toujours être maintenue identique, de préférence à 37°.

- La verrerie, elle aussi, doit être standartisée dans ses qualités et son diamètre. Sa propreté doit être absolue. Il faut débarasser les tubes de toutes traces de matière organique dont l'adhérence est telle que le nettoyage au goupillon est insuffisant. La destruction de toute souillure organique sera assurée par le chauffage au rouge et le séjour dans un mélange sulfochromique puissamment oxydant.

- La solution d'héparine doit avoir une action constante. Il semble que le mieux soit d'utiliser la même héparine provenant du même stock, pour un grand nombre d'examens. Elle sera en général préparée d'avance, et entreposée à la glacière en ampoules scellées.

- L' appréciation du terme de la coagulation varie notablement suivant les opérateurs. Aussi est-il souhaitable de faire exécuter tous les examens par la même parsonne.

RESULTATS CHEZ LES SUJETS NORMAUX PRIS COMME TEMOINS.

LE TEMPS DE HOWELL:

est remarquablement fixé.

En effet, autour d'un chiffre moyen qui est de 2'30", les écarts les plus courants sont de 30", c-à-d. de 20% en plus ou en moins.
En d'autres termes, la très grande majorité des temps de Howell est comprise, chez les témoins, entre 2' et 3'.
Il y a des variations minimes : sur 204 temps de Howell seulement 4, c-à-d. moins de 2% ne sont pas compris entre 2 et 3'.
Ils sont tous 4 inférieurs à 2'.
L'un est de I'55" c-à-d. un écart minime.
Les 3 autres sont de I'45", c-à-d. avec un écart de I5" seulement sur le chiffre limite inférieur de la moyenne.
Il faut insister sur la fixité remarquable du temps de Howell.
Les écarts maxima autour du chiffre moyen de 2'I5" ne dépasse pratiquement jamais 20% en plus ou en moins.

Considérons maitenant les résultats que donne le test de tolérance à l'héparine in vitro (T.T.H.) chez les témoins.

T.T.H. CHEZ LES TEMOINS

- Avec la dilution d'héparine à 0,3 unité

Le temps moyen est de 3'30''.

Si on considère, là encore, les variations de 20 % en deçà et au delà de ce chiffre, comme des variations entrant dans le cadre de la normale, celle-ci sera comprise entre 2'45'' et 4'15''.

On aura 7 chiffres s'écartant de ces limites, c-à-d. moins de 4 % . Ces sept résultats sont tous supérieurs à 4'15''. 6 d'entre eux sont de 4'30''. Un seul est de 5'.

On voit donc que, là encore, les écarts sont rares et peu importants.

- Avec la dilution d'héparine à 0,7 unité

Dans ce cas, le temps moyen est de 5'30".

Les écarts moyens (20 % en + ou en -) seront donc 4'30" et 7'. Le nombre des chiffres s'écartant de ces moyennes est de 15, soit 9,5 % du total des examens.

Les chiffres extrêmes sont respectivement 3'15" et 9'15".

On voit donc que les chiffres sont moins fixes que précedemment, les variations plus grandes et plus nombreuses.

- Avec la dilution d'héparine à I unité

Le chiffre moyen est de 9'.
Les écarts moyens (20% en + ou en -)
seront donc 7' et 11'.
Le nombre de chiffres s'écartant de ces moyennes est de 27, soit 13,5 % du total.
Les chiffres extrèmes sont: 16' et 5'.
On voit donc que , avec la dilution d'héparine à I unité lesécarts sont nombreux et importants.

En conclusion:

il semble que, remarqueblement fixes avec le temps de Howell, les temps de coagulation obtenus avec des dilutions croissantes d'héparine donnent des écarts d'autant plus nombreux et d'autant plus grands que la dilution croit.

RAPPORTS ENTRE ACTIVITE PROTHROMBINIQUE DU PALSMA ET EPREUVES DE COAGULABILITES GLOBALE.

Pour la majorité des auteurs (J. Lenègre, A. Gerbaux, L. Beaumont, J.P. Soulier, et A.G. Le Bolloch en particulier en France), il apparait des modifications de la coagulabilité globale seulement lorsque le taux de prothrombine (mesuré par la méthode en un temps de Quick) est au-dessous de 30 %.

Ces auteurs en concluent, d'accord en cela avec la majorité des auteurs américains (F. Jorpes, EW. Allen, F.L. Munro), qu'un traitement anticoagulant par les coumarines doit abaisser le taux de prothrom bine au dessous de ce chiffre.

Nous allons donc voir, à partir de nos 256 cas d'hypocoagulabilité :

1) les résutats des épreuves de coagulation :
   - quand le taux de prothrombine est entre 50 et 30%.
   - quand " " " " 30 et 10%
   - quand il est inférieur à 10%.

2) comparer les taux de PT. et les épreuves de coagulabilité:
   a) le temps de Howell.
   b) le T.T.H.

- quand ils montrent une hypocoagulabilité du degré I
- " " " " du degré II
- " " " " du degré III.

Les degrés de coagulation sont déterminés à partir d'un indic qui est le rapport $\frac{\text{temps de coagulation du malade}}{\text{temps du témoin}}$.

Si, par exemple, le temps de Howell du témoin est de 2' et celui du malade est de 4', l'indice sera de 4/2 = 2 .

P. Cohen, S. Ethier et R. Froment ont également défini un indice de coagulabilité . Mais cet indice est représenté par le rapport du temps du témoin / temps du malade. Il a l'avantage de donner des chiffres supérieurs à I pour hypercoagulabilité.

Comme notre but est d'étudier l'hypocoagulabilité, nous avons préféré inverser le rapport.

Nous appellerons donc :

- degré I : indice compris entre 1,2 et 1,5
- degré 2 : " " " 1,5 et 2.
- degré 3 : indice supérieur à 2.

I) LE TAUX DE PROTHROMBINE EST PRIS COMME REFERENCE:

A) Comparaison avec le temps de Howell

a) La prothrombine est comprise entre 50 et 70 - 63 cas.

dans 51 cas coagulation normale.

dans 27 cas hypocoagulabilité degré I.

dans 5 cas " " degré II.

Aucune hypocoagulabilité de degré III.

b) la prothrombine est comprise 30 et I0%: 80 cas

I7 cas : coagulabilité normale

28 cas : hypocoagulabilité degré I.

30 cas : " degré II.

5 cas : " dégré III.

c) la prothrombine est inférieure à I0%: 23 cas

I cas : coagulabilité normale

5 cas : hypocoagulabilité degré I.

6 cas : degré II.

11 cas : degré III.

B) Comparaison avec le T.T.H. (dilution à I unité).

a) le taux de prothrombine est compris entre 50 et 30 %.
63 cas

30 cas : coagulabilité normale

I7 cas : hypocoagulabilité degré I.

I4 cas : dégré II.

2 cas : degre III.

b) le taux de prothrombine est compris entre 30 et I0%
80 cas.

23 cas : coagulabilité normale

20 cas : hypocoagulabilité degre I.

29 cas : degré II.

8 cas : degré III.

c) le taux de prothrombine est inférieur à IO %: 23 cas.

I cas de coagulabilité normale

2 cas d'hypocagulabilité de degré I.

8 cas degré II.

12 cas degré III.

En conclusion on voit donc que la coagulabilité, suivie par le temps de Howell, par le T.T.H. ne suit pas exactement les variations de la prothrombine.

On voit également qu'il faut atteindre des taux bas de prothrombine pour obtenir des hypocoagulabilités nettes, et que les taux les plus favorables pour atteindre une hypocoagulabilité nette sans être exagérée doivent etre compris entre 30 et IO %.

Enfin, à taux de prothrombine équivalent, l'indice de coagulabilité est plus élevé avec le T.T.H. qu'avec le Howell.

II) L'INDICE DE COAGULABILITE EST PRIS COMME REFERENCE

A) On utilise le temps de Howell

a) indice compris entre 1,2 et 1,5: I07 cas.

35 cas: prothrombine supérieure à 50 %

42 cas: comprise entre 50 et 30%

26 cas: 30 et IO%

4 cas: inférieure à IO %

b) indice compris entre I,5 et 2: 57 cas.

11 cas: prothrombine supérieure à 50 %

11 cas: comprise entre 50 et 30%

29 cas: 30 et IO%

6 cas: inférieure à IO %

c) l'indice est supérieur à 2 : I6 cas.

I cas où la prothrombine est supérieure à 50%.
2 cas comprise entre 50 et 30%
4 cas 30 et I0%
9 cas inférieure à I0 %.

B) On utilise le T.T.H.

(dilution à I unité)

a) indice compris entre 1,2 et 1,5 : 69 cas.

22 cas: prothrombine supérieure à 50%
28 cas: comprise entre 50 et 30%
18 cas: 30 et I0%
I cas: inférieure à I0 % .

b) indice compris entre 1,5 et 2. : 70 cas.

12 cas; prothrombine supérieure à 50%
I9 cas: comprise entre 50 et 30 %
32 cas: 30 et I0 %.
7 cas: inférieure à I0 %.

c) indice supérieur à 2 : 24 cas.

0 cas: prothrombine supérieure à 50 %
2 cas: comprise entre 50 et 30 %
11 cas: entre 30 et I0 %
11 cas: inférieure à I0 %.

T CONCLUSION

Cette étude comparative de l'indice de coagulabilité fournie par le T.T.H. et des taux de prothrombine confirme bien:

- qu'il n'y a pas de relation absolue entre le taux de prothrombine et la coagulabilité globale,
- qu'il est nécessaire d'abaisser parfois considérablement le taux de prothrombine pour avoir une hypocoagulabilité.

Nous envisagerons pour finir l'étude comparative des indices de coagulabilité fournis respectivement par le Howell et le T.T.H. Nous prendrons comme points de comparaison :

- d'abord le temps de Howell
- puis le T.T.H. (dilution I unité).

ETUDE COMPARATIVE DES INDICES DE COAGULABILITE.

A) LE TEMPS DE NOVEIL EST PRIS COMME REPERE

a) Degré I - 107 cas.

Le T.T.H. montre :

29 cas coagulabilité normale.

44 cas indice degré I.

33 cas degré II.

1 cas degré III.

b) Degré II - 57 cas.

Le T.T.H. montre :

4 cas coagulabilité normale.

12 cas indice degré I.

29 cas degré II.

12 cas degré III.

c) Degré III - 16 cas.

Le T.T.H. montre :

0 cas coagulabilité normale.

0 cas indice degré I.

4 cas degré II.

12 cas degré III.

B) LE T.T.H. EST PRIS COMME REPERE.

) Degré I - 69 cas.

L Howell montre :

16 cas de coagulabilité normale.

41 cas indice degré I.

12 cas degré 2.

1 cas degré III.

b) Degré II - 70 cas.

L Howell montre :

5 cas coagulabilité normale.

34 cas indice degré I.

27 cas degré II.

4 cas degré III.

c) Degré III - 24 cas.

L Howell montre :

0 cas coagulabilité normale

1 cas indice degré I.

12 cas degré II.

11 cas degré III.

ET CONCLUSION:

En gros le Howell et le T.T.H. varient dans le même sens. Cependant le test de Howell semble plus inerte que le T.T.H. On peut par exemple dire que, sur un sang donné, un indice de coagulabilité fourni par le T.T.H. compris entre 1,5 et 2 correspondrait à un indice fourni par le Howell compris entre 1,3 et 1,6.

C'est dire l'intérêt du temps de Howell, épreuve facile, rapide et fidèle pour la surveillance des traitements anticoagulants.

DISCUSSION DES FAITS PRESENTES.

Dans les pages qui précèdent, nous avons exposé des faits
ruts, fait des comparaisons de chiffres.

Nous allons maintenant envisager les problèmes posés par ces
its :

I) Discordances entre le taux de prothrombine mesuré par la
éthode de Quick et les mesures de coagulabilité globale.

Ces discordances peuvent être discutées sur les bases suivantes

Le prothrombine n'est pas l'unique facteur de coagulation,
nt s'en faut.

Du reste, B. Verner, K. Brinkhous et H. Smith ont montré que
e plasma des mammifères contient un très grand excès de prothrombine.

Ainsi, une baisse du taux de prothrombine à par exemple 10%
e provoquera pas dans différents plasmes des modifications semblables
u temps de coagulation, probablement du fait de la variabilité des
utres facteurs de la coagulation dans ses divers échantillons.

On ne peut donc fixer à l'avance le taux de prothrombine
usceptible de provoquer une hypocoagulabilité. Il sera variable avec
.que cas.

Les faits cliniques sont, du reste, venus corroborer ces
pothèses. C'est ainsi que J.P. Soulier et A.G. Le Bolloch citent
ux exemples caractéristiques:

- Celui d'un malade ayant présenté une thrombose malgré un
ux de prothrombine à 7%.

- L'apparition d'une hémorragie malgré un taux de prothrombine
70%.

Ainsi est prouvé l'intérêt de la comparaison à chaque fois du taux de prothrombine et d'une mesure correcte de la coagulation.

D'où le second problème :

II) Quelle est la valeur respective du temps de Howell et du TTH.

Le reproche essentiel qui a toujours été fait au temps de Howell est sa courte durée. En effet, de nombreux auteurs soutiennent qu'étant donné la courte durée de l'expérience, une erreur faible dans la détermination de la fin de coagulation aura une incidence considérable dans l'appréciation des résultats.

Au contraire, toujours d'après les mêmes auteurs (JP. Soulier et AG. Le Bolloch.) , (J. Lenègre, A. Gerbaux et JL. Beaumont.) , l'adjonction d'héparine permet d'allonger la durée de la coagulation, donc de rendre l'erreur moins considérable; en pourcentage du moins; de plus elle démasquerait un eventuel exces en facteurs coagulants, thromboplastine en particulier. Et cet excès, véritable signature de la maladie thrombo-embolique et de son hypercoagulabilité, serait démasqué par la discordance entre le taux de prothrombine et l'effet de son abaissement sur la coagulabilité globale, appréciée par le T.T.H.

EN FAIT :

Nous avons vu, chez les témoins la remarquable fixité du temps de Howell, et les variations relativement importantes du T.T.H. chez ces mêmes sujets.

D'autre part, l'adjonction d'héparine rend la fin du phénomène particulièrement difficile à saisir et augmente l'imprécision de la mesure.

En effet, la coagulation est acquise lors de l'apparition d'un coagulum fibrineux.

Or, l'étude photographique de la coagulation du plasma in vitro P. Chevallier, . Guillot, et . Fiehrer.) a montré que la structure caillot est différente avec un plasma normal et un plasma héparinné. coagulation se produit à partir de centres dont le nombre est très rand dans le plasma normal et faible dans le plasma héparinné.

De même, l'étude photométrique de la coagulation plasmatique C. Lian, J. Facquet; R. Sassier, C. Huret, P. Mounier et . Dreyfuss) montré l'influence des divers facteurs de la coagulation sur le hénomène.

Cette méthode est basée sur le fait que l'apparition de la brine entraîne une augmentation de l'opacité du milieu que l'on ut, au photomètre, apprécier, suivre et mesurer par la différence s densités optiques.

On obtient une courbe en S caractéristique des réactions utocatalytiques accélérées.

La fin du phénomène correspond au moment où a été effectuée première lecture du chiffre définitif et stable de la densité tique. Or, dans ces mesures d'opacités, l'apparition d'un caillot ns la cuve correspond à un point essentiellement variable sur la ourbe photométrique, qui continue à s'élever pendant un temps plus moins long.

Dans les caillots légers, et nous avons vu que c'est le cas des plasmes additionnés d'héparine, l'apparition du caillot correspond à un point très élevé sur la courbe photométrique. C'est à dire que la coagulation a commencé déjà depuis un temps d'autant plus long que l'hypocoagulabilité est plus grande.

On voit donc que le T.T.H. comporte un certain nombre d'inconvénients auxquels échappe le temps de Howell.

Il résulte donc :

- des chiffres rapportés et de leur comparaison
- de la discussion qui a suivi

que le temps de Howell constitue une mesure valable de la coagulabilité globale.

Il mérite donc, du fait de sa simplicité, d'être retenu également pour la surveillance des traitements anticoagulants par le dicoumarol et ses dérivés.

BIBLIOGRAPHIE

) Allen (E.W.) Clinical use of anticoagulants. Treatment with
icumarol of 1686 post operative cases.

A.M.A. 1947 134 323.
I) BERTRAND (J.) et QUIVY (D.) Etude analytique des thrombogrames.
autocalyse dans la coagulation plasmatique.
ev. Hémato. 1946 I 278.
II) BERTRAND (J.) et QUIVY (D.) Analyse des thrombogrammes relatifs
ux plasmas fortement héparinés.
de Physique 1947 39 483.
V) BEAUMONT (JL.) et LENEGRE (J.) La coagulabilité du sang dans
'insuffisance cardiaque avant et après le traitement.
.H.P. 27 2128 1951.
) BEAUMONT (JL.) et LENEGRE (J.) La crase sanguine dans les throm-
oses des artères coronaires et pulmonaires. Déductions thérapeutiques
ues. Revue d'Hémato 7.1952.
I) BEAUMONT (JL.) GERBAUX (A) et LENEGRE (J.) Les thromboses
eineuses et leur traitement (suivi par le test de tolérance à l'hé-
arine in vitro.) P.M. 59 79 1951.
II) BONPARIS (A.) Thèse Médecine Paris 1951.
III) BURSTEIN (M.) La coagulation du sang. Monographie du Centre
ational de Transfusion sanguine (Masson. Paris - 1949 .)
) CHEVALLIER (P.) GUILLOT (M.) et FIEHRER (A.) Méthode photogra-
ique d'étude de la coagulation du plasma in vitro.
sang 1946 17 230.
DEJARDIN , MASCART et DELWART. La résistance à l'héparine.
ta Chirurgica Belgica.

II) CAHEN (M.) ITHIER (J.) FROMENT (R.) Indice de coagulabilité du sang. Arch. Mal. Coeur Vaisseaux 1952.

12) FACQUET (J.) SASSIER (R.) KISCH (R.) Action de la dicoumarine sur la prothrombinémie et la coagulation plasmatique chez l'adulte normal.

Compte rendu Soc. Bic. 10 Mars 1945 262.

13) FEISSLY (R.) Estimation de la thromboplastine plasmatique.

J. Suisse de Médecine 1947 77 427.

14) GERBAUX (A.) BEAUMONT (JL.) et LENEGRE (J.) Accidents hémorragiques du dicoumarol. P.M. 21/12/51. 1565.

15) HAGEDORN (AB.) et BARKER (N.) Coagulation time of blood heparinized in vitro. Correlation of resultst with those of the heparine tolerance test.

J.Lab. Cli.Med. 1947 32 1087.

16) HAGEDORN (AB) et BARKER (N.) Responses of persons with and without intra-vascular thrombosis to a heparine tolerance test.

J.M. Heart.J.1947.

17) HOWELL (W.H.) Test Book of Physiologie (1918)

18) JORPS (E.) Traitement des thrombosses par les anticoagulants.

J. H.P. 1948 24 1686.

19) KRAVCHICZ (DJ.) SHEINANN (L.) Evaluation of an in vitro heparin tolerance test for thrombo-embolic disease.

Lab.Clin.Med. 1949 34 1222.

20) LIAN (C.) SASSIER (R.) et HURET (G.) La coagulation du sahg. Guide Thrombographique.

J. 1942 491.

) EUNIER (P.) et PREYFUSS (A.) Analyse photométrique de la
agulation plasmatique.
ll. Soc. Ch. Bio. 1940 22 529
) QUICK (AJ.) The anticoagulants effective in vivo with special
f rence to heparin and dicumarol.
ys. Review. 1944 24 297.
) QUICK (J.) Etat actuel de nos connaissances sur la prothrombine.
ang 1946 17 282.
) ROSENBAUM (HE.) A test of coagulation time of blood heparinized
vitro. Studies of normal subjects and of patients with intra-vascular
rombosis. J. Lab. Cli. Med. 1948 33 1942
) SILVERMAN. Modification of the Waugh - Ruddick test.
ood 1948 3 147
) SOULIER (JP.) et GUEGUEN (J.) Action de la Phényl-indane - dione
r le taux de la prothrombine.
vue d'Hémato. 1948 3 180
) SOULIER (JP.) et le DOLLOCH (J.) Le test de tolérance à l'héparine
in vitro. Revue d'Hémato. 5 148 1950.
) SOULIER (JP.) Modifications apportées au test de tolérance à
héparine in vitro.
H. P. 27 775 1951.
) SOULIER (JP.) et LE DOLLOCH (G.) Le test de tolérance à l'héparine
in vitro dans le contrôle du traitement par le dicoumarol.
sen. 22 122 1951.
) LE TAKATS (G.) Héparin tolérance test for clotting mechanism
G. O. 77 59 1943.

31) TZANK (A.) et SOULIER (JP.) Une représentation schématique de la coagulation sanguine.
S.H.P. 1947 7 37.

32) WARNER (E.) BRINKHOUS (K.) et SMITH (A.) A quantitative study on blodd clotting; prothrombin fluctuations under experimental conditions.
AM. J. Phys. 1936 114 667.

33) WAUGH (TR.) et RUDDICK (DW.) A test increased coagulability of the blood. Can. Med. Ass. J. 50 547 1944.

34) WAUGH (TR.) et RUDDICK (DW.) Studies on increased coagulability of the blood. Can. Med. Ass. 51 II 1944.

35) WHITTAKER (J.) The effect of temperature on the Waugh - Ruddick test for increased coagulability of the blood.
Can. Med. Ass. J. 52 185 1945.

C O N C L U S I O N .

- Examen des chiffres fournis par 256 mesures de coagulabilité.
- Résultats obtenus chez les témoins :

Par le test de HOWELL :

Fixité remarquable - 204 cas ; 200 cas où le temps est compris entre 2' et 3' ; 4 cas seulement qui dépassent ces limites, soit moins de 2% du total.

Par le test de tolérance à l'héparine :

Variabilité d'autant plus nette que la dilution est plus faible. Ainsi, avec la dilution à 1 unité, 13% des cas s'écartent des valeurs moyennes entre 7' et 11'.

- Variabilité du temps de QUICK pour une coagulabilité donnée.

Inversement variabilité de la coagulation pour un taux de prothrombine donné.

- Comparaison des indices de coagulabilité fournis par :

. le test de Howell.

. le test de tolérance à l'héparine.

Concordance fréquente mais non constante des résultats. Lorsqu'il y a discordance, l'indice fourni par le test de Howell est légèrement plus faible.

- Valeur du temps de HOWELL pour la surveillance du traitement anticoagulant par les coumarines.

. . . . . .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Permis d'imprimer le 3 Juin 1954.

Vu :

Le Président :

Signé: A. Bariéty.

Vu:

Le Doyen ,

Signé: L. Binet.

Vu

et Permis d'imprimer :

LE RECTEUR
de l'UNIVERSITE DE PARIS.

J. Sarraille.